

824,666

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

11 FEB 2005

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/016264 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/277, 31/4402, 31/4409,  
31/4453, A61P 7/00, 7/04, 7/06, 9/08, 9/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010353

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 14 日 (14.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-236167 2002 年 8 月 14 日 (14.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地 克明 (MIYAJI, Katsuaki) [JP/JP]; 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町7-2-2番地1 日産化学工業株式会社物質科学研究所内 Chiba (JP). 石綿 紀久 (ISHIWATA, Norihisa) [JP/JP]; 〒349-0218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1-4-70 日産化学工業株式会社生物科学研究所内 Saitama (JP). 中村 隆典 (NAKAMURA, Takanori) [JP/JP]; 〒349-0218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1-4-70 日産化学工業株式会社生物科学研究所内 Saitama (JP). 西野 泰斗 (NISHINO, Taito) [JP/JP]; 〒349-0218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1-4-70 日産化学工業株式会社生物科学研究所内 Saitama

(JP). 神谷 久男 (KAMIYA, Hisao) [JP/JP]; 〒156-0044 東京都世田谷区赤堤3丁目6番地4号 Tokyo (JP). 山本 正雄 (YAMAMOTO, Masao) [JP/JP]; 〒349-0218 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1-4-70 日産化学工業株式会社生物科学研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒101-0042 東京都千代田区神田東松下町3-8番地 島本鋼業ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

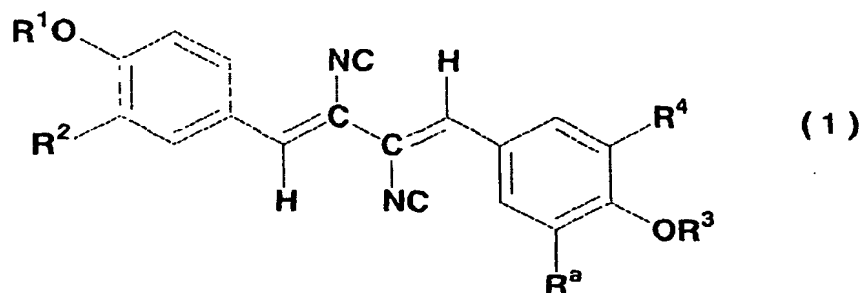
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THROMBOPOETIN RECEPTOR ACTIVATOR AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: トロンボポエチンレセプター活性化剤ならびにそれらの製造方法

(57) Abstract: A medicine for the prevention of, treatments for, and alleviation of diseases in which thrombopoietin receptor activation is effective. It is a thrombopoietin receptor activator represented by the formula (1): (1) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> each independently means hydrogen, SO<sub>3</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, or C<sub>6-18</sub> arylcarbonyl (the C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, and C<sub>6-18</sub> arylcarbonyl may be optionally substituted by halogeno, hydroxy, C<sub>2-6</sub> alkenyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl, C<sub>6-18</sub> aryl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, or NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>); and R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>a</sup> each independently means hydrogen, hydroxy, or C<sub>1-6</sub> alkoxy.

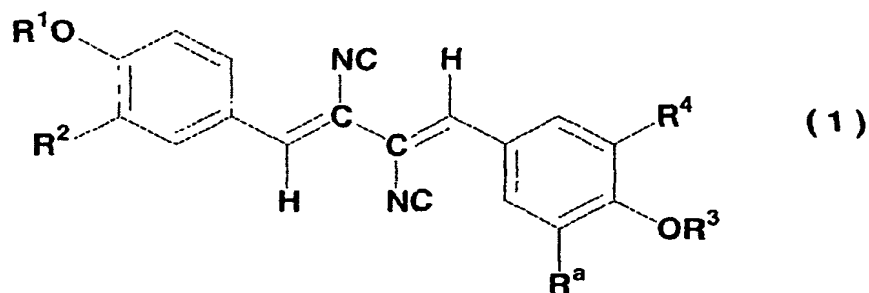
[続葉有]

WO 2004/016264 A1



(57) 要約:

トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬を提供する。式(1)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。



[式中、 $R^1$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基又は $NR^9R^{10}$ で任意に置換されていてよい。)を意味し、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^a$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。]

## 明 細 書

## トロンボポエチンレセプター活性化剤ならびにそれらの製造方法

## 技術分野

本発明は、トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を有することによりトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものである。具体的には、例えば、造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多作用を示しうる化合物あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、抗動脈硬化作用を示しうる化合物を構成成分とする医薬組成物ならびにそれらの製造方法に関するものである。

## 背景技術

トロンボポエチンは332個のアミノ酸からなるサイトカインであり、レセプターを介して造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。また最近では、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することが報告され (Microvasc. Res., 1999 :58, 108-113、Circ. Res., 1999:84, 785-796、Blood 2001:98, 71a)、血管新生療法や抗動脈硬化、心血管イベント抑制などが期待されている。現在までにトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を調節する生理活性物質としては、トロンボポエチンそのもののほか、特開平10-72492号公報 (W096/40750)、W096/40189、W098/25965等に記載のトロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドが知られている。又、ペプチド誘導体ではない低分子化合物でトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を促進する化合物の探索も試みられており、トロンボポエチンレセ

プターに親和性のある低分子化合物の報告が数件なされている。

- 1) 北陸製薬より出願されている 1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体 (特開平 11-1477 号公報、特開平 11-152276 号公報)
- 2) 塩野義製薬より出願されている特許の国際公開公報 (国際公開第 01/07423 号パンフレット、国際公開第 01/53267 号パンフレット、国際公開第 02/059099 号パンフレット、国際公開第 02/059100 号パンフレット)
- 3) スミスクライン ビーチャム (Smithkline Beecham Corp) より出願されている特許の国際公開公報 (国際公開第 00/35446 号パンフレット、国際公開第 00/66112 号パンフレット、国際公開第 01/34585 号パンフレット、国際公開第 01/17349 号パンフレット、国際公開第 01/39773 号パンフレット、国際公開第 01/21180 号パンフレット、国際公開第 01/89457 号パンフレット、国際公開第 02/49413 号パンフレット、国際公開第 02/085343 号パンフレット)
- 4) 鳥居薬品より出願されている国内公報 (特開 2001-97948 号公報)
- 5) Roche Diagnostics GMBH より出願されている国際公開公報 (国際公開第 99/11262 号パンフレット)
- 6) 山之内製薬より出願されている国際公開公報 (国際公開第 02/06275 号パンフレット)

一方、キサントシリン類縁体は広く抗菌作用を有することが知られており、又それ以外にも、抗ウイルス作用、アロマターゼ阻害作用 (特開平 07-69883 号公報)、抗腫瘍剤 (特開平 02-304058 号公報及び特開平 04-182427 号公報)、駆虫剤 (特開平 02-40324 号公報)、プロスタグランジン合成阻害作用、血小板凝集抑制作用等があることが報告されている。しかし、トロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性については何ら報告されていなかった。

トロンボポエチンやトロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプ

チドは、消化管で容易に分解されてしまう可能性が高く、通常、経口投与は困難であり、トロンボポエチンそのものには抗トロンボポエチン抗体の出現が報告されている。

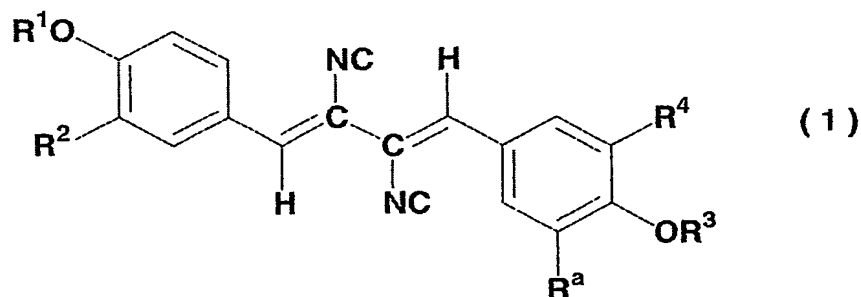
又、ペプチド誘導体ではない低分子化合物は、経口投与が可能である可能性が高いものの、未だ実用可能な薬剤が上市されるに至ってはいない。

そのため、優れたトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有し、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬となり、且つ経口投与も可能な低分子化合物が望まれていた。具体的には、例えば、造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多剤、あるいは他の血球系細胞増多剤となりうる低分子化合物、あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、動脈硬化を予防・治療する薬剤となりうる低分子化合物が望まれていた。

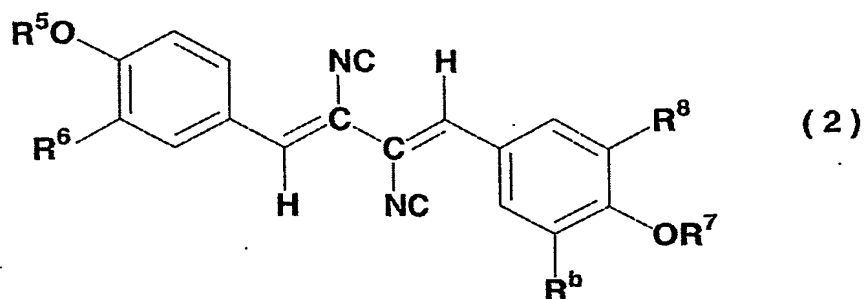
#### 発明の開示

本発明者らはトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する低分子化合物を見出すべく、鋭意検討したところ、意外にも従来公知であるキサントシリンおよびその類縁体及びそれらの誘導体が生トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を有することを見出し、又、キサントシリン類縁体の新規な製造方法も見出し、本発明を完成するに至った。

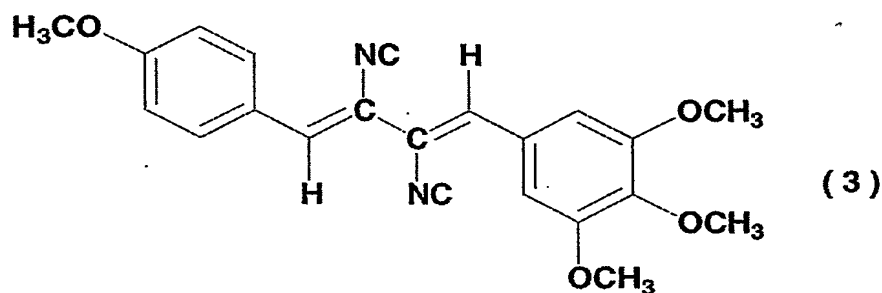
即ち、本発明は式(1)



[式中、 $R^1$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基（該 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基及び3-チエニル基は、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基で任意に置換されていてもよい。）又は $NR^9R^{10}$ （式中、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味するか又は $R^9$ 及び $R^{10}$ が一緒になって $-(CH_2)_n$ 、 $X(CH_2)_m$ （式中、 $X$ は、 $CR^{11}R^{12}$ （式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、 $NR^{13}$ （式中、 $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。）、 $O$ 又は $S$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。）を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味し、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。]で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、バシペトスポラ（*Basipetospora*）属に属する微生物を培養し、その培養液から式（2）



(式中、 $R^5$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立に、水素原子、又はメチル基を意味し、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^b$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又はメトキシ基を意味する。)で表される化合物を採取することを特徴とする該化合物の製造法に関するものであり、又、受託番号FERM P-18940として寄託されている微生物バシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) No. 1142株に関するものであり、又、式(3)



で表される化合物に関する。

#### 図面の簡単な説明

図1： 本発明化合物(キサントシリンXモノメチルエーテル) によるUT7/EP0-mp1細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

図2： 本発明化合物(キサントシリンXモノメチルエーテル) によるUT7/EP0細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

図3： 本発明化合物 (3-メトキシキサントシリンXジメチルエーテル) によ

るUT7/EP0-m p 1細胞の増殖に対する効果を、WST法を用いて評価した図である。

図4：本発明化合物（3-メトキシキサントシリンXジメチルエーテル）によるUT7/EP0細胞の増殖に対する効果を、WST法を用いて評価した図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、更に詳細に本発明を説明する。

尚、本発明中、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを意味する。

まず、置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^a$ の各置換基における語句について説明する。

$C_{1-6}$ アルキル基としては、直鎖、分枝又は環状のもの（ $C_{3-6}$ シクロアルキル基）を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル



ル、1, 2-ジメチル-c-ブチル、1, 3-ジメチル-c-ブチル、2, 2-ジメチル-c-ブチル、2, 3-ジメチル-c-ブチル、2, 4-ジメチル-c-ブチル、3, 3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1, 2, 2-トリメチル-c-プロピル、1, 2, 3-トリメチル-c-プロピル、2, 2, 3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基としては、直鎖、分枝又は環状のもの（C<sub>3-6</sub>シクロアルキルカルボニル基）を含んでいてもよく、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、c-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、c-ブチルカルボニル、1-メチル-c-プロピルカルボニル、2-メチル-c-プロピルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、1-メチル-n-ブチルカルボニル、2-メチル-n-ブチルカルボニル、3-メチル-n-ブチルカルボニル、1, 1-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、2, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-n-プロピルカルボニル、c-ペンチルカルボニル、1-メチル-c-ブチルカルボニル、2-メチル-c-ブチルカルボニル、3-メチル-c-ブチルカルボニル、1, 2-ジメチル-c-プロピルカルボニル、2, 3-ジメチル-c-プロピルカルボニル、1-エチル-c-プロピルカルボニル、2-エチル-c-プロピルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、1-メチル-n-ペンチルカルボニル、2-メチル-n-ペンチルカルボニル、3-メチル-n-ペンチルカルボニル、4-メチル-n-ペンチルカルボニル、1, 1-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、3, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1-エチル-n-ブチルカルボニル、2-エチル-n-ブチルカルボニル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1, 2, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル

カルボニル、1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニル、c-ヘキシルカルボニル、1-メチル-c-ペンチルカルボニル、2-メチル-c-ペンチルカルボニル、3-メチル-c-ペンチルカルボニル、1-エチル-c-ブチルカルボニル、2-エチル-c-ブチルカルボニル、3-エチル-c-ブチルカルボニル、1,2-ジメチル-c-ブチルカルボニル、1,3-ジメチル-c-ブチルカルボニル、2,2-ジメチル-c-ブチルカルボニル、2,3-ジメチル-c-ブチルカルボニル、2,4-ジメチル-c-ブチルカルボニル、3,3-ジメチル-c-ブチルカルボニル、1-n-プロピル-c-プロピルカルボニル、2-n-プロピル-c-プロピルカルボニル、1-i-プロピル-c-プロピルカルボニル、2-i-プロピル-c-プロピルカルボニル、1,2,2-トリメチル-c-プロピルカルボニル、1,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニル、2,2,3-トリメチル-c-プロピルカルボニル、1-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニル、2-エチル-1-メチル-c-プロピルカルボニル、2-エチル-2-メチル-c-プロピルカルボニル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピルカルボニル等が挙げられる。

C<sub>6-18</sub>アリールカルボニル基としては、ベンゾイル基、1-インデニルカルボニル基、2-インデニルカルボニル基、3-インデニルカルボニル基、4-インデニルカルボニル基、5-インデニルカルボニル基、6-インデニルカルボニル基、7-インデニルカルボニル基、 $\alpha$ -ナフチルカルボニル基、 $\beta$ -ナフチルカルボニル基、1-テトラヒドロナフチルカルボニル基、2-テトラヒドロナフチルカルボニル基、5-テトラヒドロナフチルカルボニル基、6-テトラヒドロナフチルカルボニル基、o-ピフェニリルカルボニル基、m-ピフェニリルカルボニル基、p-ピフェニリルカルボニル基、1-アントリルカルボニル基、2-アントリルカルボニル基、9-アントリルカルボニル基、1-フェナントリルカルボニル基、2-フェナントリルカルボニル基、3-フェナントリルカルボニル基、4-フェナントリルカルボニル基及び9-フェナントリルカルボニル基等が挙げられる。

C<sub>6-18</sub>アリール基としては、フェニル基、1-インデニル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-インデニル基、5-インデニル基、6-インデニル

基、7-インデニル基、 $\alpha$ -ナフチル基、 $\beta$ -ナフチル基、1-テトラヒドロナフチル基、2-テトラヒドロナフチル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、*o*-ピフェニリル基、*m*-ピフェニリル基、*p*-ピフェニリル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基、3-フェナントリル基、4-フェナントリル基及び9-フェナントリル基等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

C<sub>2-6</sub>アルケニル基としては、直鎖、分枝又は環状のもの（C<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基）を含んでいてもよく、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-1-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-エチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-*n*-プロピルエテニル、1-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-エチル-2-プロペニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、1-*i*-プロピルエテニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル、1, 2-ジメチル-2-プロペニル、1-*c*-ペンテニル、2-*c*-ペンテニル、3-*c*-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、1-*n*-ブチルエテニル、2-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-*n*-プロピル-2-プロペニル、3-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、3-エチル-3-ブテニル、4-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1, 1-ジメチル-2-ブテニル、1, 1-ジメチル-3-ブテニル、1, 2-ジメチル-1-ブテニル、1, 2-ジメチル-2-ブテニル、1, 2-ジメチル-3-ブテニル、

1-メチル-2-エチル-2-プロペニル、1-s-ブチルエテニル、1, 3-ジメチル-1-ブテニル、1, 3-ジメチル-2-ブテニル、1, 3-ジメチル-3-ブテニル、1-i-ブチルエテニル、2, 2-ジメチル-3-ブテニル、2, 3-ジメチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、2, 3-ジメチル-3-ブテニル、2-i-プロピル-2-プロペニル、3, 3-ジメチル-1-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-n-プロピル-1-プロペニル、1-n-プロピル-2-プロペニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1, 1, 2-トリメチル-2-プロペニル、1-t-ブチルエテニル、1-メチル-1-エチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル、1-エチル-2-メチル-2-プロペニル、1-i-プロピル-1-プロペニル、1-i-プロピル-2-プロペニル、1-メチル-2-c-ペンテニル、1-メチル-3-c-ペンテニル、2-メチル-1-c-ペンテニル、2-メチル-2-c-ペンテニル、2-メチル-3-c-ペンテニル、2-メチル-4-c-ペンテニル、2-メチル-5-c-ペンテニル、2-メチレン-c-ペンチル、3-メチル-1-c-ペンテニル、3-メチル-2-c-ペンテニル、3-メチル-3-c-ペンテニル、3-メチル-4-c-ペンテニル、3-メチル-5-c-ペンテニル、3-メチレン-c-ペンチル、1-c-ヘキセニル、2-c-ヘキセニル及び3-c-ヘキセニル等が挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、直鎖、分枝又は環状のもの（C<sub>3-6</sub>シクロアルコキシ基）を含んでいてもよく、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、1-メチル-c-プロポキシ、2-メチル-c-プロポキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキシ、1, 1-ジメチル-n-プロポキシ、1, 2-ジメチル-n-プロポキシ、2, 2-ジメチル-n-プロポキシ、1-エチル-n-プロポキシ、c-ペンチルオキシ、1-メチル-c-ブトキシ、2-メチル-c-ブトキシ、3-メチル-c-ブトキシ、1, 2-ジメチル-c-プロポキシ、2, 3-ジメチル-c-プロポキシ、1-エチル-c-プロポキシ、2-エチル-c-プロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペン

チルオキシ、4-メチル-n-ペンチルオキシ、1, 1-ジメチル-n-ブトキシ、1, 2-ジメチル-n-ブトキシ、1, 3-ジメチル-n-ブトキシ、2, 2-ジメチル-n-ブトキシ、2, 3-ジメチル-n-ブトキシ、3, 3-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、2-エチル-n-ブトキシ、1, 1, 2-トリメチル-n-プロポキシ、1, 2, 2-トリメチル-n-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシ、c-ヘキシルオキシ、1-メチル-c-ペンチルオキシ、2-メチル-c-ペンチルオキシ、3-メチル-c-ペンチルオキシ、1-エチル-c-ブトキシ、2-エチル-c-ブトキシ、3-エチル-c-ブトキシ、1, 2-ジメチル-c-ブトキシ、1, 3-ジメチル-c-ブトキシ、2, 2-ジメチル-c-ブトキシ、2, 3-ジメチル-c-ブトキシ、2, 4-ジメチル-c-ブトキシ、3, 3-ジメチル-c-ブトキシ、1-n-プロピル-c-プロポキシ、2-n-プロピル-c-プロポキシ、1-i-プロピル-c-プロポキシ、2-i-プロピル-c-プロポキシ、1, 2, 2-トリメチル-c-プロポキシ、1, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシ、2, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシ、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシ、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシ及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシ等が挙げられる。

C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル基としては、直鎖、分枝又は環状のもの (C<sub>3-6</sub> シクロアルコキシカルボニル基) を含んでもよく、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、c-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、c-ブトキシカルボニル、1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-メチル-c-プロポキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1, 1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1, 2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2, 2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル、c-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-c-ブトキシカルボニル、2-メチル-c-ブトキシカルボニル、3-メチル-c-ブトキシカルボニル、1, 2-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、2, 3-ジメチル-c-プロポキシカルボニル、1

-エチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-c-プロポキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、1, 1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1, 2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2, 2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、3, 3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1-エチル-n-ブトキシカルボニル、2-エチル-n-ブトキシカルボニル、1, 1, 2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1, 2, 2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-n-プロポキシカルボニル、c-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-c-ペンチルオキシカルボニル、1-エチル-c-ブトキシカルボニル、2-エチル-c-ブトキシカルボニル、3-エチル-c-ブトキシカルボニル、1, 2-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、1, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、2, 2-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、2, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、2, 4-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、3, 3-ジメチル-c-ブトキシカルボニル、1-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-n-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、2-i-プロピル-c-プロポキシカルボニル、1, 2, 2-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、2, 2, 3-トリメチル-c-プロポキシカルボニル、1-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-1-メチル-c-プロポキシカルボニル、2-エチル-2-メチル-c-プロポキシカルボニル及び2-エチル-3-メチル-c-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

置換基R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>の好ましい具体例としては、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、エチル基、n-ヘキシル基、2-フルオロエチル基、ベンジル基、p-クロロフェニル基、p-メチルフェニル基、エトキシカルボニルメチル基、2-プロペニル基、4-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、メチルカルボニル基、

ベンゾイル基、2-ジエチルアミノエチル基及び2-(1-ピペリジノ)-エチル基等が挙げられる。

置換基 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^3$ の好ましい具体例としては、それぞれ独立に、水素原子、水酸基及びメトキシ基等が挙げられる。

本発明の、好ましい式(1)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に用いる好ましい化合物及び血小板増多剤に用いる好ましい化合物としては、以下に示すものが挙げられる。

1)  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、水酸基で任意に置換されていてもよい。)である式(1)で表される化合物。

2)  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、 $NR^9R^{10}$ (式中、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味するか又は $R^9$ 及び $R^{10}$ が一緒になって $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ (式中、 $X$ は、 $CR^{11}R^{12}$ (式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味する。))、 $NR^{13}$ (式中、 $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味する。))、 $O$ 又は $S$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。)で任意に置換されていてもよい。)である式(1)で表される化合物。

3)  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で

表される化合物。

4)  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子又はメチル基であり、 $R^2$ 及び $R^4$ がそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又はメトキシ基である3)に記載の化合物。

5)  $R^2$ が水素原子である式(1)で表される化合物又は1)、2)、3)若しくは4)に記載の化合物。

6)  $R^4$ 及び $R^a$ がそれぞれ独立に、水素原子又はメトキシ基である5)に記載の化合物。

7)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^a$ が以下に示す組み合わせである化合物。

$R^1=H$ ,  $R^2=OH$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OH$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=OCH_3$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OCH_3$ ,  $R^a=H$

$R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OCH_3$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=OH$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OH$ ,  $R^a=H$

$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OH$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OCH_3$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OH$ ,  $R^a=H$

$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=SO_3H$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OCH_3$ ,  $R^a=OCH_3$

8)  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^a$ が以下に示す組み合わせである化合物。

$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=SO_3H$ ,  $R^4=H$ ,  $R^a=H$

$R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$ ,  $R^4=OCH_3$ ,  $R^a=H$



$R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = CH_3$ 、 $R^4 = OCH_3$ 、 $R^a = OCH_3$

9)  $R^2$ 及び $R^4$ が共に水酸基であるか又は $R^2$ が水酸基で $R^4$ が水素原子であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が共に水素原子である式(1)で表される化合物。

10)  $R^2$ 及び $R^4$ が共に $C_{1-6}$ アルコキシ基であるか又は $R^2$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基で $R^4$ が水素原子であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が共に $C_{1-6}$ アルキル基である式(1)で表される化合物。

11)  $R^2$ 及び $R^4$ が共に水素原子であり、 $R^1$ 及び $R^3$ が共に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基(該 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基及び3-チエニル基は、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基で任意に置換されていてもよい。))又は $NR^9R^{10}$ (式中、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味するか又は $R^9$ 及び $R^{10}$ が一緒になって $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ (式中、 $X$ は、 $CR^{11}R^{12}$ (式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味する。))、 $NR^{13}$ (式中、 $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。))を意味する。))、 $O$ 又は $S$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。))で任意に置換されていてもよい。))である式(1)で表される化合物。

12)  $R^2$ 及び $R^4$ が共に水素原子であり、 $R^1$ がメチル基であり、 $R^3$ が、水素原子、

$\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $\text{C}_{6-18}$ アリールカルボニル基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $\text{C}_{6-18}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコシカルボニル基、 $\text{C}_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基（該 $\text{C}_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基及び3-チエニル基は、ハロゲン原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基で任意に置換されていてもよい。）又は $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ （式中、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、 $\text{C}_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味するか又は $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が一緒になって $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m-$ （式中、 $\text{X}$ は、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ （式中、 $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、 $\text{C}_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。））、 $\text{NR}^{13}$ （式中、 $\text{R}^{13}$ は、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、 $\text{C}_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。））、 $\text{O}$ 又は $\text{S}$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。）を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）である式（1）で表される化合物。

好ましい式（2）で表される化合物としては以下に示すものが挙げられる。

13)  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^b$ が以下に示す組み合わせである化合物。

$\text{R}^5=\text{H}$ 、 $\text{R}^6=\text{OH}$ 、 $\text{R}^7=\text{H}$ 、 $\text{R}^8=\text{OH}$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$

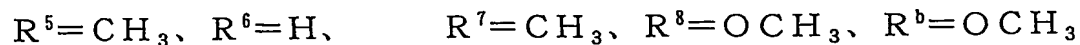
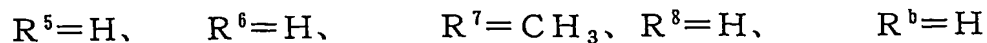
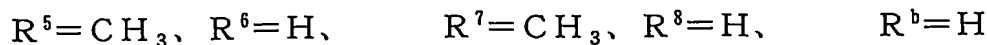
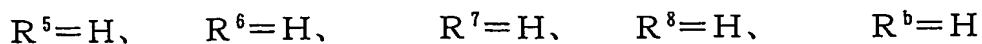
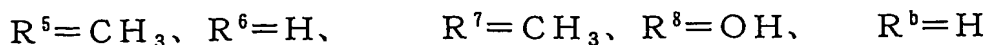
$\text{R}^5=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6=\text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^7=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^8=\text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$

$\text{R}^5=\text{H}$ 、 $\text{R}^6=\text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^7=\text{H}$ 、 $\text{R}^8=\text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$

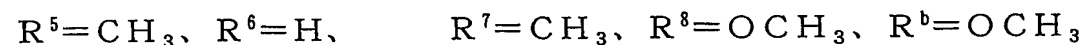
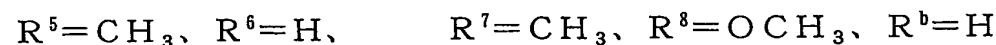
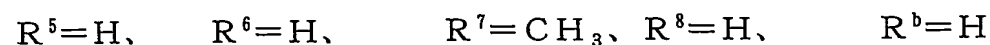
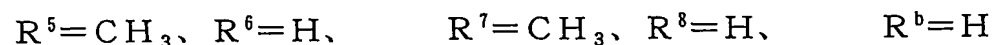
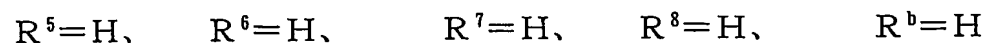
$\text{R}^5=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6=\text{OH}$ 、 $\text{R}^7=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^8=\text{OH}$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$

$\text{R}^5=\text{H}$ 、 $\text{R}^6=\text{H}$ 、 $\text{R}^7=\text{H}$ 、 $\text{R}^8=\text{OH}$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$

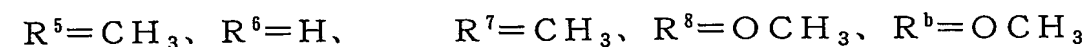
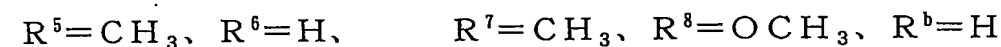
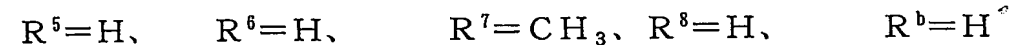
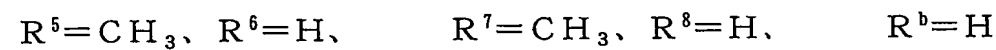
$\text{R}^5=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^6=\text{H}$ 、 $\text{R}^7=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^8=\text{OCH}_3$ 、 $\text{R}^b=\text{H}$



14)  $R^5, R^6, R^7, R^8$ 及び $R^b$ が以下に示す組み合わせである化合物。



15)  $R^5, R^6, R^7, R^8$ 及び $R^b$ が以下に示す組み合わせである化合物。



本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物およびそれらの混合物も本発明の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

本発明の式(1)で示される化合物は、必要に応じて製薬上許容される塩に変換することも、または生成した塩から遊離させることもできる。本発明の製薬上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウムなど)、アンモニウム、

有機塩基及びアミノ酸との塩などが挙げられる。また無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸など）及び有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩も可能である。

プロドラッグとしては、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理的条件下のインビボにおいて薬理的に活性な本発明を形成する化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrug (Elsevier, Amsterdam 1985) に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては  $-\text{OCOC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OCO}(\text{t-Bu})$ ,  $-\text{OCOC}_{15}\text{H}_{31}$ ,  $-\text{OCO}(\text{m-CO}_2\text{Na-Ph})$ ,  $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$ ,  $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  などがあげられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$  等があげられる。

本発明のトロンボエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁

液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて投与されるものである。

本発明を使用する場面としては、トロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、血小板数の異常を伴う血液疾患があげられる。より詳細には巨核球による造血過程の異常に起因するヒトを含む哺乳類の疾患、とりわけ血小板減少を伴う疾患の治療や予防に有用である。このような疾患としてはたとえば、癌化学療法及びまたは癌放射線療法に伴う血小板減少、骨髄移植、手術、及び重症感染症による血小板減少、あるいは消化管出血等をあげることができるが、これらに限定されることはない。血小板減少を伴う代表的な疾患である再生不良性貧血や突発性血小板性紫斑病、骨髄異形成症候群、トロンボポエチン欠損症なども本発明の医薬適用対象である。また、本発明は末梢血幹細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加剤などとして使用

式(2)で表される化合物は、バシペトスポラ (Basipetospora) 属に属する微生物を培養し、その培養液から採取することにより、製造することができる。

バシペトスポラ (Basipetospora) 属に属する微生物の好ましい例としては、バシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) が挙げられ、更に好ましくは、バシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) No. 1142 株が挙げられる。

## 1. 各種培地における生育状態

オートミール寒天培地 +

麦芽工キス寒天培地

ポテトデキストロース寒天培地 +

37℃での生育

可溶性色素及び滲出液の產生 —

コロニーの形態： 直径37～42cm、白色羊毛状、平滑、裏面白色

## 2. 顕微鏡下における形態的特徴

菌糸：幅1～5  $\mu\text{m}$ 、無色、平滑分岐、隔壁有

分生子柄 : 直立、単生  
分生子形成細胞 : 直線状、先端での環紋無し  
分生子 : 鎖状連結、単細胞、球形～亜球形、表面粗面、直径7～12  $\mu\text{m}$

以上の諸性状に基づき既知菌種との比較を試みた結果、No. 1142株をバシペトスポラ (Basipetospora) に属する一菌株と同定し、バシペトスポラ・エスピーNo. 1142株と命名した。本菌株は次の通り寄託した。

独立行政法人 産業技術総合研究所 特許生物寄託センター (IPOD)

〒305-8566 日本国茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6

2002年07月22日 (22. 07. 2002)、14産生奇 第990号 (FERM P-18940)

受託番号 : IPOD FERM BP-8410

バシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) No. 1142株は、他の糸状菌に見られるようにその性状が変化しやすい。例えば、No. 1142株の、又は本菌株に由来する突然変異体 (自然発生又は誘発性)、形質接合体又は遺伝子組み換え体であっても、キサントシリンXモノメチルエーテル ( $R^5 = H$ 、 $R^6 = H$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $R^8 = H$ 、 $R^b = H$ である化合物)、キサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5 = CH_3$ 、 $R^6 = H$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $R^8 = H$ 、 $R^b = H$ である化合物)、3-メトキシキサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5 = CH_3$ 、 $R^6 = H$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $R^8 = OCH_3$ 、 $R^b = H$ である化合物) と3, 3'-ジメトキシキサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5 = CH_3$ 、 $R^6 = H$ 、 $R^7 = CH_3$ 、 $R^8 = OCH_3$ 、 $R^b = OCH_3$ である化合物) を生産するものは全て本発明に使用できる。

バシペトスポラ (Basipetospora) 属に属する微生物の培養方法について説明する。

本発明により式 (2) で表される化合物を製造するには、まずバシペトスポラ (Basipetospora) 属に属する微生物を培地中で培養する。栄養源としては、従来糸状菌の培養に利用されている公知のものが使用できる。例えば、炭素源としては、グルコース、スクロース、水飴、澱粉、デキストリン、大豆油等を使用しう

る。また、窒素源としては、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、コーン・スチープ・リカー、オートミール、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、硝酸アンモニウム、尿素等を使用できる。その他必要に応じて食塩、硫酸マグネシウム、硫酸銅、硫酸亜鉛、塩化マンガン、炭酸カルシウム、燐酸塩等の無機塩を単独又は組み合わせて加えることができるほか、本菌株の生育や、式(2)で表される化合物の生産を促進する有機物、例えば核酸類、ビタミン類や無機物を適当に添加することができる。なお、培養中の発泡が著しい時には、消泡剤等を適宜添加すればよい。

培養法としては、例えば振とう又は通気攪拌培養などの好氣的条件下での培養法が最も適している。培養温度は20～28℃、培地のpHは5.0～8.0に調製することが好ましい。培養時間は通常8～16日間培養を行うと、式(2)で表される化合物が培地或いは菌体中に蓄積されるので、培養中の蓄積量が最大に達した時点で培養を終了するのが好ましい。なお、これらの培養条件は使用する生産菌の特性又は培養方法に応じてそれぞれ最適の条件を選択すればよい。

式(2)で表される化合物の分離・精製方法について説明する。

培養終了後、培養液から式(2)で表される化合物を採取するためには一般に微生物代謝産物をその培養物から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用される。すなわち、減圧濃縮、凍結乾燥、例えばブタノール、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン等を用いた有機溶媒抽出、各種のイオン交換クロマトグラフィー、セファデックスLH-20等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィーもしくは薄層クロマトグラフィーによる活性物質の吸脱着処理、あるいは逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー等を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、式(2)で表される化合物を単離そして採取することができる。かくして得られた式(2)で表される化合物のうち、幾つか化合物の理化学的性質につき以下に示した。



キサントシリンXモノメチルエーテル ( $R^5=H$ ,  $R^6=H$ ,  $R^7=CH_3$ ,  $R^8=H$ ,  $R^b=H$ である化合物)

1. 分子量: 302
2. 組成式:  $C_{19}H_{14}N_2O_2$
3. 性状、色: 黄色針状結晶の中性物質
4.  $^1H$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。  
 $\delta$  (ppm): 7.79 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.01 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.86 (2H, d), 3.85 (3H, s)
5.  $^{13}C$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。  
 $\delta$  (ppm): 48.0, 114.1, 115.2, 115.6, 116.1, 123.6, 126.9, 127.7, 131.4, 131.7, 159.8, 161.4, 173.4, 173.5
6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 302$  ( $M^+$ )

キサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5=CH_3$ ,  $R^6=H$ ,  $R^7=CH_3$ ,  $R^8=H$ ,  $R^b=H$ である化合物)

1. 分子量: 316
2. 組成式:  $C_{20}H_{16}N_2O_2$
3. 性状、色: 黄色針状結晶の中性物質
4.  $^1H$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。  
 $\delta$  (ppm): 7.79 (4H, d), 7.02 (2H, d), 6.98 (4H, d), 3.87 (6H, s)
5.  $^{13}C$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴ス

ペクトルの化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 55.5, 114.5, 116.3, 124.9, 127.5, 131.8, 161.2, 173.3

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 316$  ( $M^+$ )

3-メトキシキシサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = CH_3$ ,  $R^8 = OCH_3$ ,  $R^b = H$ である化合物)

1. 分子量: 346

2. 組成式:  $C_{21}H_{18}N_2O_3$

3. 性状、色: 茶褐色の中性物質

4.  $^1H$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 7.79 (2H, s), 7.49 (H, d), 7.36 (H, dd), 7.03 (H, s), 7.02 (H, s), 6.99 (2H, d), 6.95 (H, d), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s)

5.  $^{13}C$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 55.5, 56.1, 111.2, 111.9, 114.5, 116.3, 116.2, 124.6, 124.9, 125.1, 127.6, 127.8, 131.8, 149.1, 150.9, 161.2, 173.3, 173.5

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 346$  ( $M^+$ )

3, 3'-ジメトキシキシサントシリンXジメチルエーテル ( $R^5 = CH_3$ ,  $R^6 = H$ ,  $R^7 = CH_3$ ,  $R^8 = OCH_3$ ,  $R^b = OCH_3$ である化合物)

1. 分子量: 376

2. 組成式:  $C_{22}H_{20}N_2O_4$

3. 性状、色: 茶褐色の中性物質

4.  $^1\text{H}$ 核磁気共鳴スペクトル：重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 7.79 (2H, d), 7.08 (2H, s), 7.05 (H, s),  
7.00 (H, s), 6.99 (2H, d), 3.92 (9H, s), 3.87 (3H, s)

5.  $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴スペクトル：重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 55.5, 56.2, 61.1, 107.4, 114.6, 116.0,  
117.5, 124.7, 127.5, 127.8, 128.3, 132.0,  
140.1, 153.3, 161.4, 173.5, 173.9

6. マススペクトル：(EI-MS)  $m/z = 376$  ( $M^+$ )

次に、本発明に使用される、式(1)で表される化合物の製造方法について説明する。

式(1)で表される化合物は、微生物を利用する製造法、微生物を利用して得られた化合物を化学修飾する製造法及び化学的な合成による製造法により製造することができる。

微生物を利用する製造法により、式(1)で表される化合物のうち以下に示す化合物を製造することができる。

$R^1 = \text{H}$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^5 = \text{H}$ である化合物(キサントシリンX)は、*Penicillium notatum*や*Penicillium Chrysogenum*等の微生物を用いることにより製造することができる(GB 898498、Antibiotics Ann (1957) Volume Date 1956-57 140-3p及びDE 1123087等)。

$R^1 = \text{H}$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{CH}_3$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^5 = \text{H}$ である化合物(キサントシリンXモノメチルエーテル)は、*Dichotomomyces albus*等の微生物を用いることにより製造することができる(J. Antibiotics 21, 582-587 (1968)、J. Antibiotics 21 587-591 (1968))。

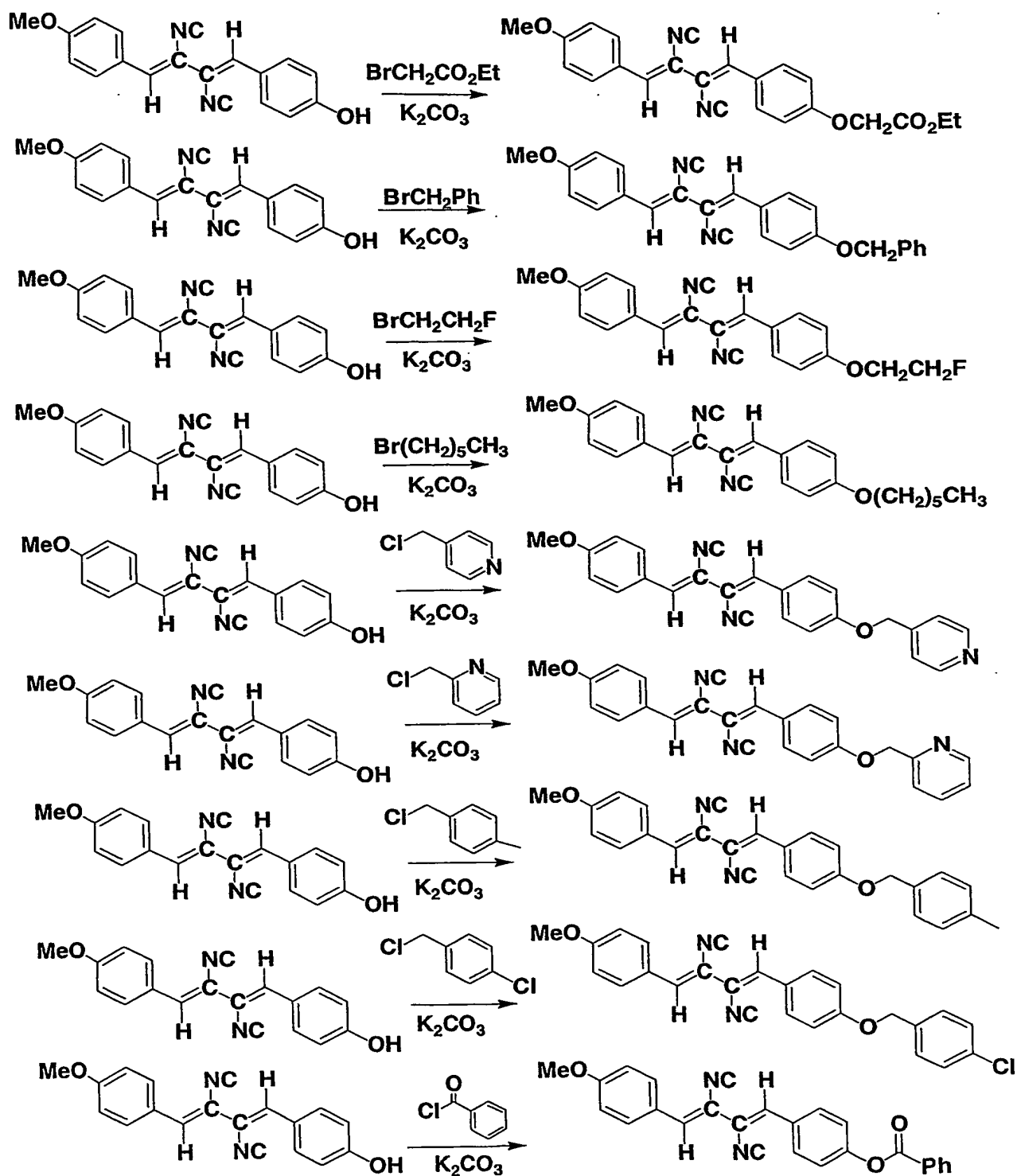
$R^1 = \text{CH}_3$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{CH}_3$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（キサントシリンXジメチルエーテル）、 $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（キサントシリンXジエチルエーテル）及び $R^1 = \text{CH}_3$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{CH}_3$ 、 $R^4 = \text{OCH}_3$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（3-メトキシキサントシリンXジメチルエーテル）は、*Aspergillus* sp. (Strain No. 208またはNo. 98)等の微生物を用いることにより製造することができる（J. Antibiotics 21(12) 671-679 (1968)）。

$R^1 = \text{H}$ 、 $R^2 = \text{OH}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（キサントシリンY1）及び $R^1 = \text{H}$ 、 $R^2 = \text{OH}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^4 = \text{OH}$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（キサントシリンY2）は、*Penicillium notatum*等の微生物を用いることにより製造することができる（Chem. Ber 105 (9), 3061 (1972)）。

$R^1 = \text{CH}_3$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^3 = \text{SO}_3\text{H}$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^a = \text{H}$ である化合物（キサントシリンXモノメチルエーテル硫酸エステル）は*Aspergillus* sp. (No. FA2692)等の微生物を用いることにより製造することができる（J. Antibiotics 46 687-688 (1993)）。

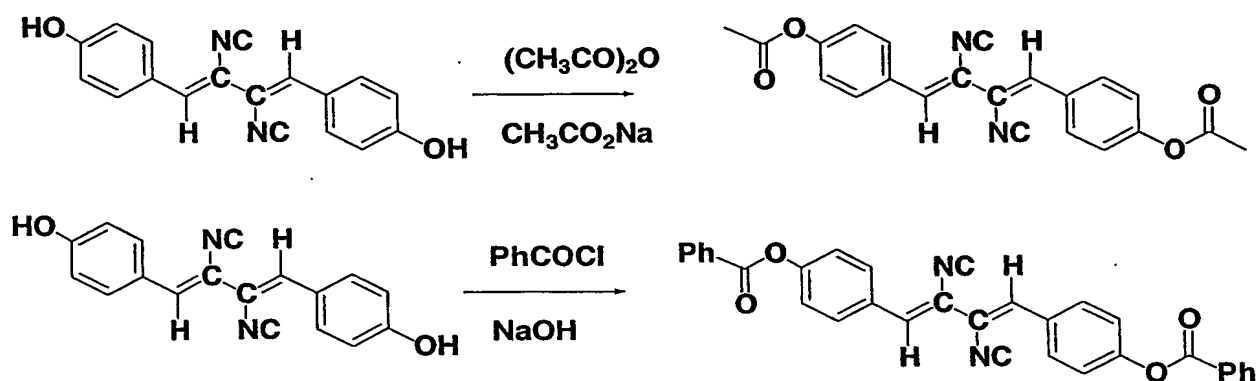
微生物を利用して得られた化合物を化学修飾する製造法により、式（1）で表される化合物のうち以下に示す化合物を製造することができる。

$R^1 = \text{CH}_3$ 、 $R^2 = \text{H}$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^a = \text{H}$ 、 $R^3$ がアルキル基、アルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基である化合物は、キサントシリンXモノメチルエーテルを原料として、特開平2-304058号公報記載の方法に従って製造することができる。



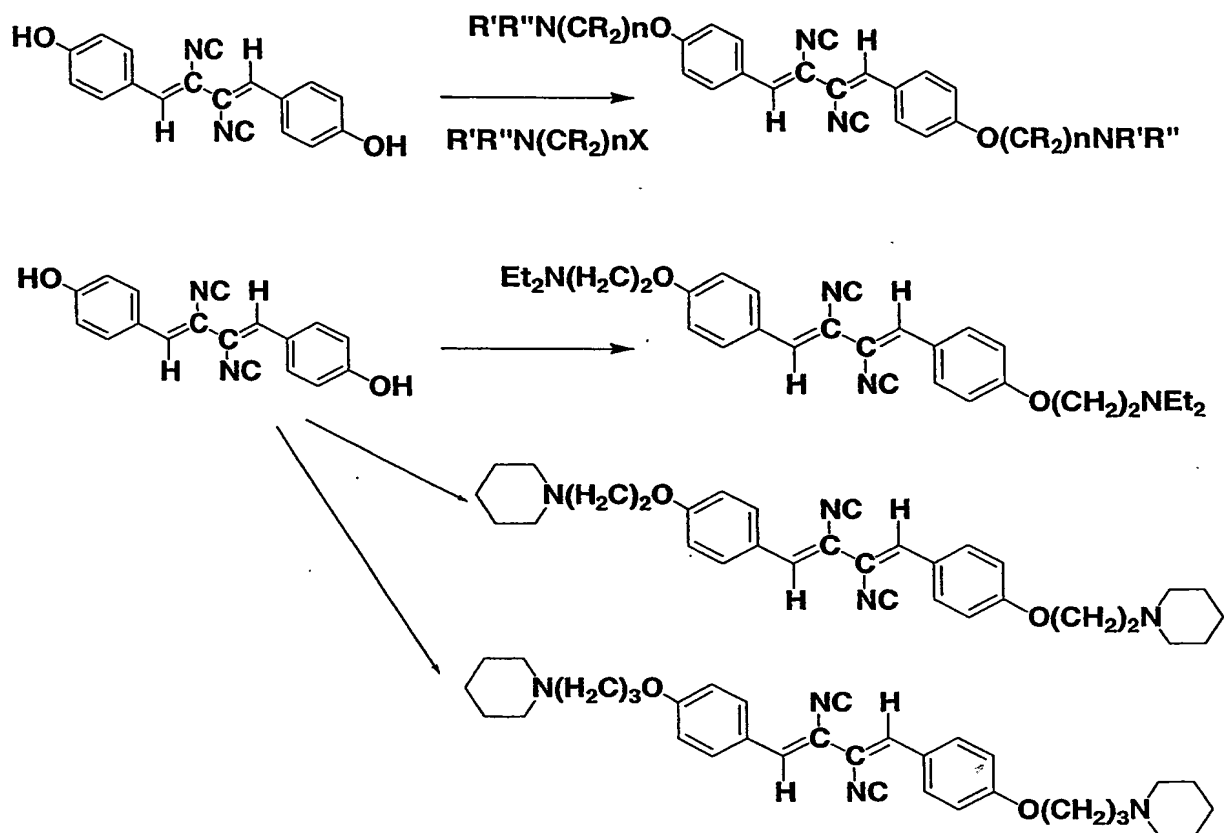
即ち、 $K_2CO_3$ 等の塩基の存在下、対応するハライド等をキサントシリンXモノメチルエーテルに反応させることにより製造することができる。

$R^2 = H$ 、 $R^4 = H$ 、 $R^a = H$ 、 $R^1$ 及び $R^3$ がアルキルカルボニル基又はアリールカルボニル基である化合物は、キサントシリンXを原料として、Pharmazie 12, 567-580 (1957) 記載の方法に従って製造することができる。



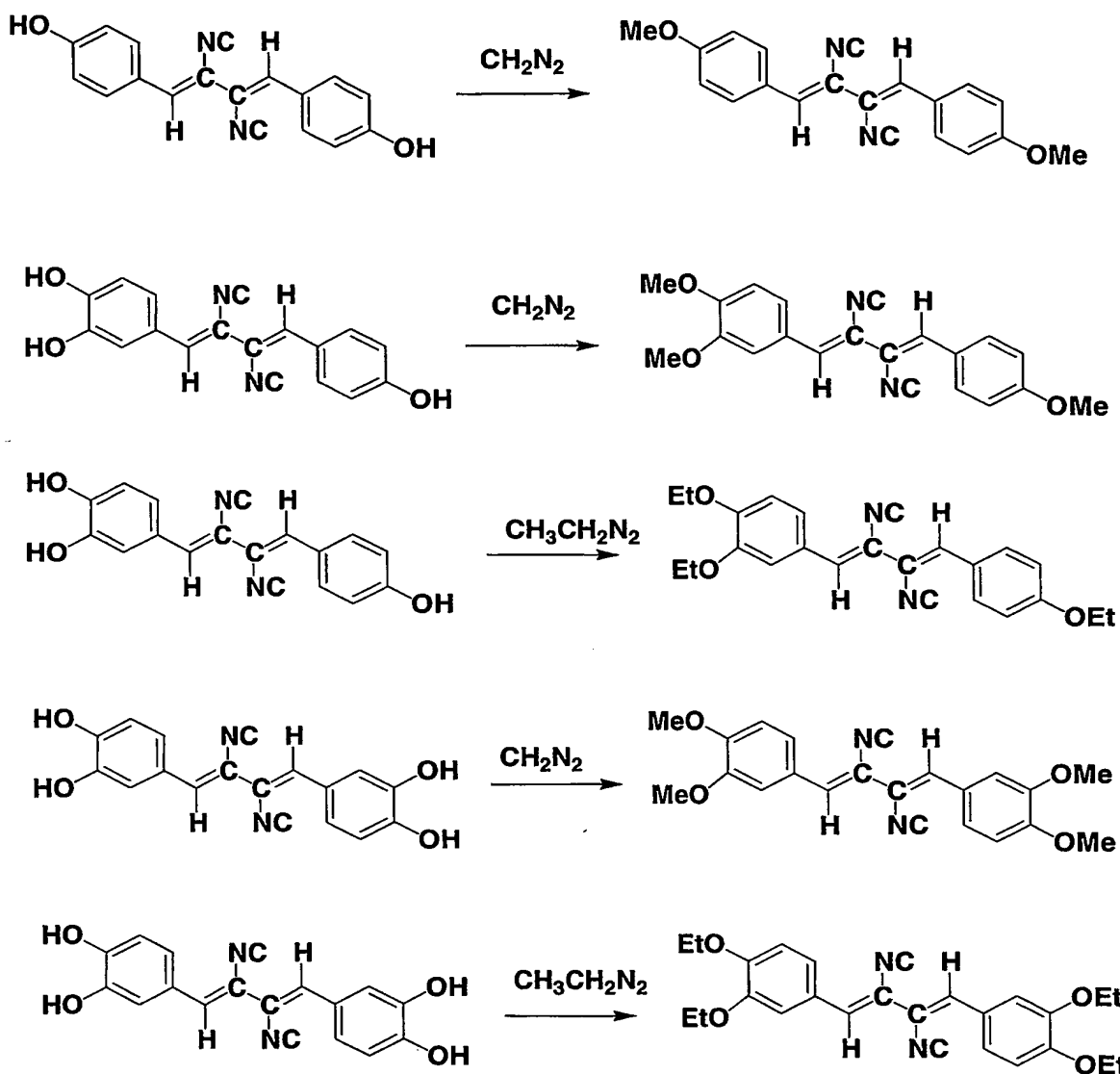
即ち、適当な塩基の存在下、対応する酸無水物又はアシルハライド等をキサントシリンXに反応させることにより製造することができる。

$R^2 = H$ 、 $R^4 = H$ 、 $R^a = H$ 、 $R^1$ 及び $R^3$ がジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基である化合物は、キサントシリンXを原料として、DE 11658記載の方法に従って製造することができる。



即ち、対応するハライド等をキサントシリンXに反応させることにより製造することができる。

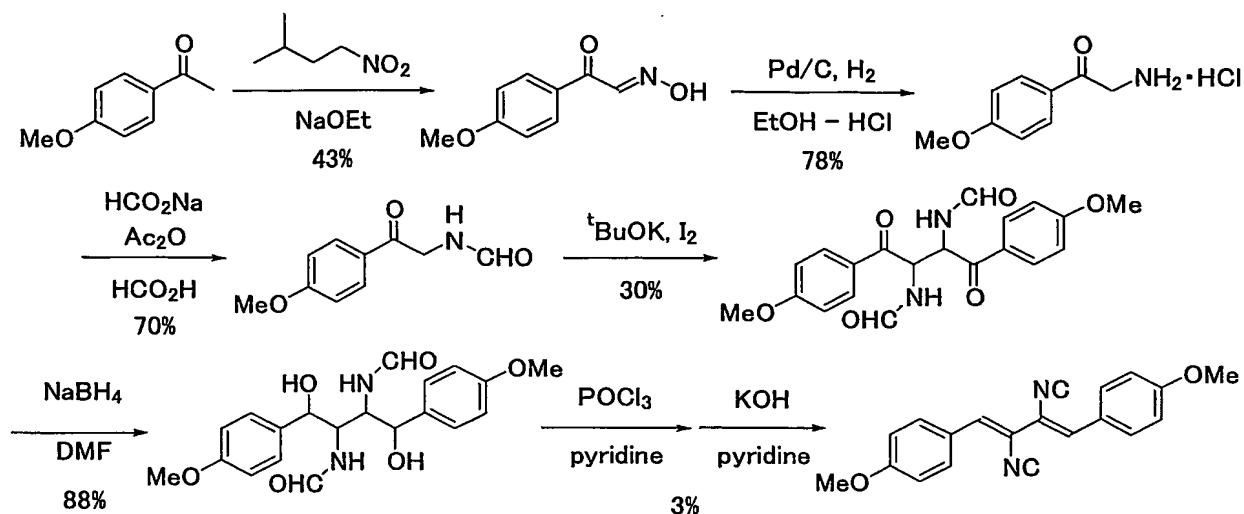
$R^2 = H$ ,  $R^4 = H$ ,  $R^a = H$ ,  $R^1$ 及び $R^3$ がアルキル基である化合物、 $R^2$ がアルコキシ基、 $R^4 = H$ ,  $R^a = H$ ,  $R^1$ 及び $R^3$ がアルキル基である化合物及び $R^a = H$ ,  $R^2$ 及び $R^4$ がアルコキシ基、 $R^1$ 及び $R^3$ がアルキル基である化合物は、それぞれ、キサントシリンX、キサントシリンY 1 及びキサントシリンY 2 を原料として、Chem Ber 105 (9) 3061 (1972) 記載の方法に従って製造することができる。



即ち、対応するジアゾアルキルをキサントシリンX、キサントシリンY 1 及びキサントシリンY 2 にそれぞれ反応させることにより製造することができる。

化学的な合成による製造法により、式(1)で表される化合物のうち、 $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^4 = \text{H}$ 、 $\text{R}^5 = \text{H}$ である化合物(キサントシリンXジメチルエーテル)を製造することもできる(Angew Chem 74, 215 (1962)、Chem Ber 98(1) 193-201 (1965)及びDE 1167332)。





## 実施例

以下に実施例を示し本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

### 製造例 1

500 ml 容三角フラスコに液体培地（組成；可溶性でんぷん 2 %、グルコース 0.5 %、ポリペプトン 0.2 %、コーンスチープリカー 0.5 %、）100 ml を分注し、120℃、20 分間オートクレーブ殺菌した。これにバシペトス ポラ属菌株 No. 1142 の 1 白金耳を接種し、25℃、140 回転／分で 4 日間旋回培養を行った。ここで得られた培養液を、上記培地と同一組成の培地 1 リットルを分注した 5 リットル容三角フラスコ（18 本、オートクレーブ殺菌済）に移植し、25℃、140 回転／分で 7 日間旋回培養を行った。培養終了後、得られた培養液を濾過し、濾液と菌体を得た。

この培養菌体を 80 % アセトン水 5 リットルで 1 晩抽出し、菌体を濾過により除いた後、菌体溶出液とした。この菌体溶出液を減圧濃縮により溶媒除去し、ヘキサン 0.5 リットル添加後得られた水層についてさらに酢酸エチル 0.5 リッ

トルにて3回抽出し、酢酸エチル層を減圧濃縮して褐色の油状物質約771mgを得た。これについてクロロホルム-メタノール(100:0~5)を展開溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィー(2.5×28cm)を行い、各画分を濃縮乾固し、キサントシリンXモノメチルエーテルを含む黄色の活性画分A(約33mg)及びキサントシリンXジメチルエーテルを含む黄色の活性画分B(約37mg)を得た。

引き続き活性画分Bについては、クロロホルム-ヘキサン溶媒による結晶化を行い、黄色針状結晶物質キサントシリンXジメチルエーテルを得た(約30mg)。また活性画分Aについては、ヘキサン-アセトン(3:1~3)を展開溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィー(2.5×28cm)を行い、各画分を濃縮乾固し、キサントシリンXモノメチルエーテルを含む活性画分(約11mg)を得た。さらに本画分について、クロロホルム-ヘキサン溶媒による結晶化を行い、黄色針状結晶物質キサントシリンXモノメチルエーテルを得た(約10mg)。

かくして得られた化合物は、以下の理化学的性質を示す。

1) 得られたキサントシリンXモノチルエーテルの理化学的性質：

1. 分子量：302

2. 組成式： $C_{19}H_{14}N_2O_2$

3. 性状、色：黄色針状結晶の中性物質

4.  $^1H$ 核磁気共鳴スペクトル：重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト( $\delta$ -値)を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 7.79 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.01 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.86 (2H, d), 3.85 (3H, s)

5.  $^{13}C$ 核磁気共鳴スペクトル：重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト( $\delta$ -値)を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 48.0, 114.1, 115.2, 115.6, 116.1, 12

3. 6, 126.9, 127.7, 131.4, 131.7, 159.8, 161.4, 173.4, 173.5

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 302$  ( $M^+$ )

2) 得られたキサントシリンXジメチルエーテルの理化学的性質:

1. 分子量: 316

2. 組成式:  $C_{20}H_{16}N_2O_2$

3. 性状、色: 黄色針状結晶の中性物質

4.  $^1H$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm): 7.79 (4H, d), 7.02 (2H, d), 6.98 (4H, d), 3.87 (6H, s)

5.  $^{13}C$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm): 55.5, 114.5, 116.3, 124.9, 127.5, 131.8, 161.2, 173.3

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 316$  ( $M^+$ )

#### 製造例 2

500ml 容三角フラスコに液体培地 (組成; 可溶性でんぷん2%, グルコース0.5%, 酵母エキス0.2%, リン酸マグネシウム1%, 脱脂大豆1%) 100ml を分注し、120℃、20分間オートクレーブ殺菌した。これにバシペトスポラ属菌株No. 1142の1白金耳を接種し、25℃、140回転/分で4日間旋回培養を行った。ここで得られた培養液を、上記培地と同一組成の培地0.9リットルを分注した5リットル容三角フラスコ (5本、オートクレーブ殺菌済) に移植し、25℃、140回転/分で11日間旋回培養を行った。培養終了後、得られた培養液を濾過し、濾液と菌体を得た。

この培養菌体を80%アセトン水1.5リットルで1晩抽出し、菌体を濾過に

より除いた後、菌体溶出液とした。この菌体溶出液を減圧濃縮により溶媒除去し、ヘキサン0.4リットル添加後得られた水層についてさらに酢酸エチル0.8リットルにて3回抽出し、酢酸エチル層を減圧濃縮して褐色の油状物質約608mgを得た。これについてクロロホルム-メタノール(100:0~5)を展開溶媒とするシリカゲルクロマトグラフィー(2.5×28cm)を行い、各画分を濃縮乾固し、3-メトキシキシサントシリンXジメチルエーテルおよび3,3'-ジメトキシキシサントシリンXジメチルエーテルを含む褐色の画分(約34mg)を得た。

引き続き、この画分をアセトニトリルに溶解させ、C<sub>18</sub>逆相一分取HPLC(溶出液;75%アセトニトリル水溶液、溶出速度;15ml/分、吸光度検出器、カラム;Inertsil PREP-ODS 20x250mm、カラム温度;40℃)で分離精製して、保持時間13.3分~14.0分の画分を得た。保持時間13.3分~14.0分の画分を濃縮乾固後、アセトニトリルに溶解させ、再びC<sub>18</sub>逆相一分取HPLC(溶出液;65%アセトニトリル水溶液、溶出速度;15ml/分、吸光度検出器、カラム;Inertsil PREP-ODS 20x250mm、カラム温度;40℃)で分離精製して、保持時間25.4分および27.4分の2画分を得た。保持時間25.4分および27.4分の画分をそれぞれ濃縮乾固し、茶褐色物質3-メトキシキシサントシリンXジメチルエーテル(約3.6mg)および茶褐色物質3,3'-ジメトキシキシサントシリンXジメチルエーテル(約5.5mg)を得た。

かくして得られた化合物は、以下の理化学的性質を示す。

- 1) 得られた3-メトキシキシサントシリンXジメチルエーテルの理化学的性質:
  1. 分子量: 346
  2. 組成式: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>
  3. 性状、色: 茶褐色の中性物質
  4. <sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴スペクトルの化学シフト(δ-値)を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 7.79 (2H, s), 7.49 (H, d), 7.36 (H, dd), 7.03 (H, s), 7.02 (H, s), 6.99 (2H, d), 6.95 (H, d), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s)

5.  $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 55.5, 56.1, 111.2, 111.9, 114.5, 116.3, 116.2, 124.6, 124.9, 125.1, 127.6, 127.8, 131.8, 149.1, 150.9, 161.2, 173.3, 173.5

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 346$  (M+)

2) 得られた3, 3'-ジメトキシキシアントシリンXジメチルエーテルの理化学的性質:

1. 分子量: 376

2. 組成式:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$

3. 性状、色: 茶褐色の中性物質

4.  $^1\text{H}$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した水素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 7.79 (2H, d), 7.08 (2H, s), 7.05 (H, s), 7.00 (H, s), 6.99 (2H, d), 3.92 (9H, s), 3.87 (3H, s)

5.  $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴スペクトル: 重クロロホルム中で測定した炭素核磁気共鳴の化学シフト ( $\delta$ -値) を以下に示す。

$\delta$  (ppm) : 55.5, 56.2, 61.1, 107.4, 114.6, 116.0, 117.5, 124.7, 127.5, 127.8, 128.3, 132.0, 140.1, 153.3, 161.4, 173.5, 173.9

6. マススペクトル: (EI-MS)  $m/z = 376$  (M+)

## 試験例1 トロンボポエチン (TP0) 依存性細胞株の増殖促進活性 (1)

### (1) 細胞及び培養

本発明化合物であるキサントシリンXモノメチルエーテルのトロンボポエチン (TP0) レセプター応答性を、ヒト白血病細胞株UT7/EP0-m p l を用いて測定した。細胞株UT7/EP0-m p l は Takatokuらの方法 (J. Biol. Chem., 272:7259-7263 (1997)) により、cytomegalovirusプロモーター制御下にてヒトトロンボポエチンレセプター (c-m p l) 発現を誘導するベクターをヒト白血病細胞株UT7/EP0 に導入した安定形質転換細胞株であり、トロンボポエチンに応答して増殖反応を示す。なお、その親株であるUT7/EP0細胞はトロンボポエチンに応答性を示さない。上記2種の細胞は10%牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むIMDM培地 (GIBCO) 中で、CO<sub>2</sub>インキュベーター (5%CO<sub>2</sub>, 37℃) を用いて継代培養した。

### (2) MTT法による細胞増殖の測定

上記継代培養細胞をPBSで2回洗浄後、細胞濃度が $6 \times 10^4$ 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液100  $\mu$  l を組織培養用96穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途DMSO中に溶解したキサントシリンXモノメチルエーテルを10%牛血清を含むIMDM培地にて83倍希釈した後、上記細胞懸濁液に20  $\mu$  l ずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO<sub>2</sub>インキュベーター (5%CO<sub>2</sub>, 37℃) 中にて4日間培養した。細胞増殖はモスマンらの方法 (J. Immunological Methods, 65:55-63

(1983)) に準じて測定した。すなわち、各穴に10  $\mu$  l の5mg/ml MTT試薬 (SIGMA) を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマザン色素を各穴当たり150  $\mu$  l のイソプロパノール/0.1mol/L-HCl溶液にて溶解した後、96穴マイクロプレートリーダー (BIO-RAD、M450) を用いて550nmの吸光度を測定した。UT7/EP0-m p l 細胞を用いた時の結果を図1に示した。また、トロンボポエチンレセプターが発現していないUT7/EP0細胞を用いた時の結果を図2に示した。

## 試験例 2 トロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性

本発明化合物であるキサントシリンXモノメチルエーテルのトロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性を、小松らの方法 (Blood, 87: 4552-4560 (1996)) に準じて測定した。ヒト白血病細胞株UT7/EP0-m p 1をPBSで3回洗浄後、細胞濃度が  $9 \times 10^5$  個/ml となるように 10% 牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含む IMDM 培地 (GIBCO) に懸濁し、CO<sub>2</sub> インキュベーター (5% CO<sub>2</sub>, 37℃) 中にて 18 時間培養した。本細胞懸濁液 2 ml ( $7 \times 10^6$  個/ml) に終濃度 30 ng/ml のトロンボポエチンあるいは別途 DMSO 中に溶解した終濃度 1  $\mu$ g/ml のキサントシリンXモノメチルエーテルを添加し、37℃にて 1~15 分加温した後、細胞を 1.4 ml の TNE バッファー [20mM Tris-HCl (pH7.4), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 1mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1/400 希釈 Protease inhibitor cocktail (SIGMA)] にて溶解した。溶解液を遠心後、上清を各種シグナル伝達に関与する蛋白質に対する抗体 [anti-Jak2 (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)、anti-Tyk2 (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)、anti-STAT3 (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY)、anti-STAT5A (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)、anti-PLC $\gamma$ 1 (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)] 及びプロテインGセファロース (PHARMACIA) を用いて免疫沈降した。引き続き蛋白質をサンプルバッファーにて変性し、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (7.5%) にて分離した。これを 100V、1 時間の条件にて PVD F 膜 (ATTO, 0.2  $\mu$ m) に転写し、アルカリフォスファターゼを標識した抗リン酸化チロシン抗体 (RC20, TRANSDUCTION LABORATORIES) を用いてチロシンリン酸化された蛋白質を検出した。発色には 150  $\mu$ g/ml の NBT (BIO-RAD) 及び 300  $\mu$ g/ml の BCIP (BIO-RAD) を用いた。その結果を表 1 に示す。

表 1

	DMSO	キサントシリンXモノメチルエーテル	トロンボポエチン
Jak2	—	+	+
Tyk2	—	+	+
STAT 3	—	+	+
STAT 5 A	—	+	+
PLC $\gamma$ 1	—	+	+

図 1 に示したように、トロンボポエチン応答性細胞株 UT7/EP0-m p 1 の増殖はキサントシリンXモノメチルエーテルの添加により濃度依存的に促進された。図 2 に示したように、本化合物は上記細胞の親株である UT7/EP0 の増殖には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、本発明化合物であるキサントシリンXモノメチルエーテルはトロンボポエチンレセプターに特異的に作用し、その活性化剤として働くことが明らかとなった。

表 1 に示したように、キサントシリンXモノメチルエーテルの刺激により Jak2、Tyk2、STAT 3、STAT 5 A 及び PLC  $\gamma$  1 のリン酸化が促進されることが明らかとなった。このリン酸化促進はトロンボポエチンによるものと同一であった。以上の結果より、本発明化合物はトロンボポエチンと同じシグナルを伝達することによりアゴニスト活性を発現することが明らかとなった。

### 試験例 3 トロンボポエチン (TP0) 依存性細胞株の増殖促進活性 (2)

本発明化合物である 3-メトキシキサントシリンXジメチルエーテルのトロンボポエチン (TP0) レセプター応答性を、ヒト白血病細胞株 UT7/EP0-m p 1 を用いて測定した。



試験例 1 (1) の方法に従って継代培養した細胞を PBS で 2 回洗浄後、細胞濃度が  $6 \times 10^4$  個/ml となるように 10 % 牛血清を含む IMDM 培地に懸濁し、この懸濁液  $100 \mu\text{l}$  を組織培養用 96 穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途 DMSO 中に溶解した 3-メトキシキシロトシリン X ジメチルエーテルを 10 % 牛血清を含む IMDM 培地にて 83 倍希釈した後、上記細胞懸濁液に  $20 \mu\text{l}$  ずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液を  $\text{CO}_2$  インキュベーター (5 %  $\text{CO}_2$ 、37 °C) 中にて 4 日間培養した。細胞増殖は WST-8 試薬 (岸田化学) を用い、添付の説明書に従って測定した。すなわち、各穴に  $10 \mu\text{l}$  の 5 mM の WST-8 試薬溶液を添加し、37 °C にて 4 時間加温した。生成したホルマザン色素は 96 穴マイクロプレートリーダー (日本モレキュラーデバイス、Spectramax190) を用いて 450 nm の吸光度を測定した。UT7/EP0-mp1 細胞を用いた時の結果を図 3 に示した。また、トロンボポエチンレセプターが発現していない UT7/EP0 細胞を用いた時の結果を図 4 に示した。

図 3 に示したように、トロンボポエチン応答性細胞株 UT7/EP0-mp1 の増殖は 3-メトキシキシロトシリン X ジメチルエーテルの添加により濃度依存的に促進された。図 4 に示したように、本化合物は上記細胞の親株である UT7/EP0 の増殖には影響を及ぼさなかった。以上の結果より、本発明化合物である 3-メトキシキシロトシリン X ジメチルエーテルはトロンボポエチンレセプターに特異的に作用し、その活性化剤として働くことが明らかとなった。

#### 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式 (1) で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスタ

一チを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径0.5~1mm) した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12/60メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

### 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		<hr/>
		100 mg

式 (1) で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する。

### 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		<hr/>
		150 mg

式 (1) で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L) 水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12/60メッシュ) で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (1) で表される化合物	1 0 m g
	乳糖	9 0 m g
	微結晶セルロース	3 0 m g
	ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	CMC-Na	1 5 m g
		1 5 0 m g

式 (1) で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 6 0 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し 1 5 0 m g の錠剤を得る。

## 製剤例 5

静脈用製剤は次のように製造する。

式 (1) で表される化合物	1 0 0 m g
飽和脂肪酸グルセリド	1 0 0 0 m l

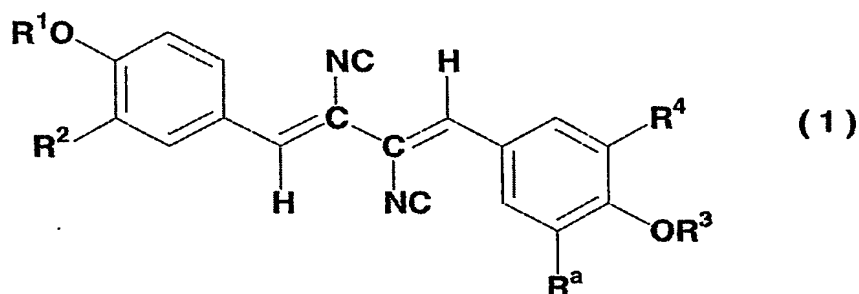
上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は、トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を示すため、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬、特に、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤や血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することで治療予防できる病態に対する薬剤として用いることができ、医薬品として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式(1)



[式中、 $R^1$ 及び $R^3$ はそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基（該 $C_{6-18}$ アリール基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、3-フラニル基、2-チエニル基及び3-チエニル基は、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基で任意に置換されていてもよい。）又は $NR^9R^{10}$ （式中、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味するか又は $R^9$ 及び $R^{10}$ が一緒になって $-(CH_2)_n$ 、 $X(CH_2)_m-$ （式中、 $X$ は、 $CR^{11}R^{12}$ （式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。））、 $NR^{13}$ （式中、 $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。）を意味する。））、 $O$ 又は $S$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。）を意味する。）で任意

に置換されていてもよい。)を意味し、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^6$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。]で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

2.  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、水酸基で任意に置換されていてもよい。)である請求項1記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

3.  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子、 $SO_3H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基又は $C_{6-18}$ アリールカルボニル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基及び $C_{6-18}$ アリールカルボニル基は、 $NR^9R^{10}$ (式中、 $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に水素原子若しくは $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。)を意味するか又は $R^9$ 及び $R^{10}$ が一緒になって $-(CH_2)_nX(CH_2)_m-$ (式中、 $X$ は、 $CR^{11}R^{12}$ (式中、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ独立に水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。)を意味する。))、 $NR^{13}$ (式中、 $R^{13}$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(該 $C_{1-6}$ アルキル基は、 $C_{6-18}$ アリール基で任意に置換されていてもよい。)を意味する。))、 $O$ 又は $S$ を意味し、 $n$ は、1、2又は3を意味し、 $m$ は、1、2又は3を意味するが、 $n+m$ は、3、4又は5である。)を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)である請求項1記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

4.  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である請求項1記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

5.  $R^1$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子又はメチル基であり、 $R^2$ 及び $R^4$ がそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又はメトキシ基である請求項4記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

6.  $R^2$ が水素原子である請求項1、請求項2、請求項3、請求項4又は請求項

5 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

7.  $R^4$ 及び $R^3$ がそれぞれ独立に、水素原子又はメトキシ基である請求項6記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

8. 請求項1記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

9. 請求項1記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

10. 請求項2記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

11. 請求項3記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

12. 請求項4記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

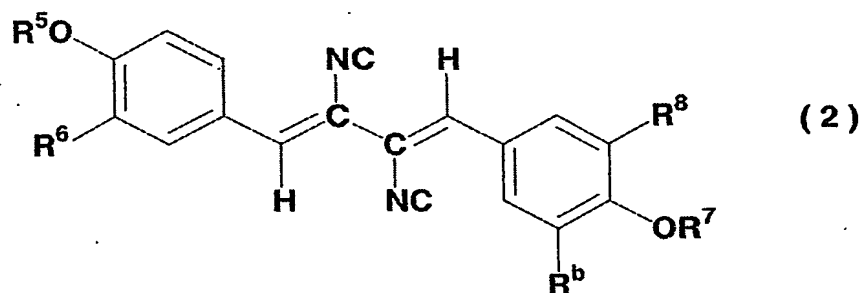
13. 請求項5記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

14. 請求項6記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

15. 請求項7記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、そのプロドラッグ、若しくは製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血

小板増多剤。

16. バシペトスポラ (Basipetospora) 属に属する微生物を培養し、その培養液から式 (2)

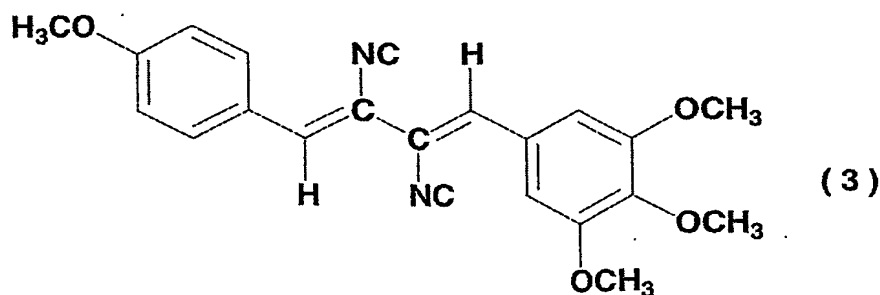


(式中、 $R^5$ 及び $R^7$ はそれぞれ独立に、水素原子、又はメチル基を意味し、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^b$ はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基又はメトキシ基を意味する。) で表される化合物を採取することを特徴とする該化合物の製造法。

17. 微生物がバシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) である請求項 16 記載の製造法。

18. 受託番号 FERM P-18940 として寄託されている微生物バシペトスポラ・エスピー (Basipetospora sp.) No. 1142 株。

19. 式 (3)



で表される化合物。

図 1

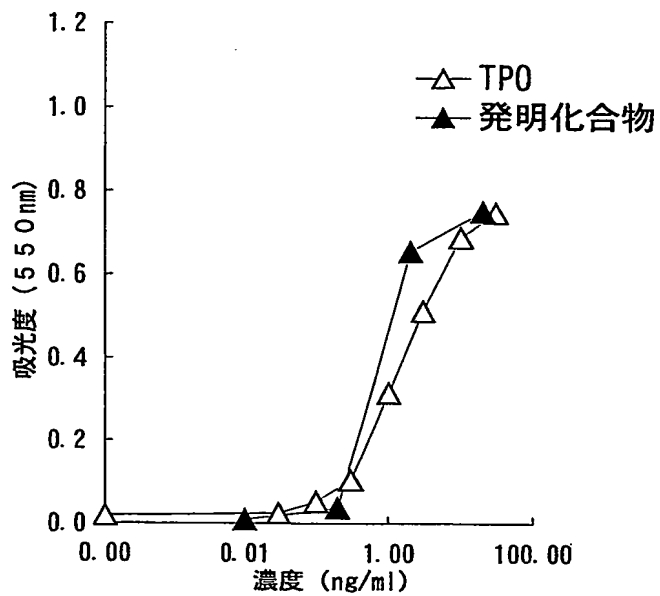


図 2

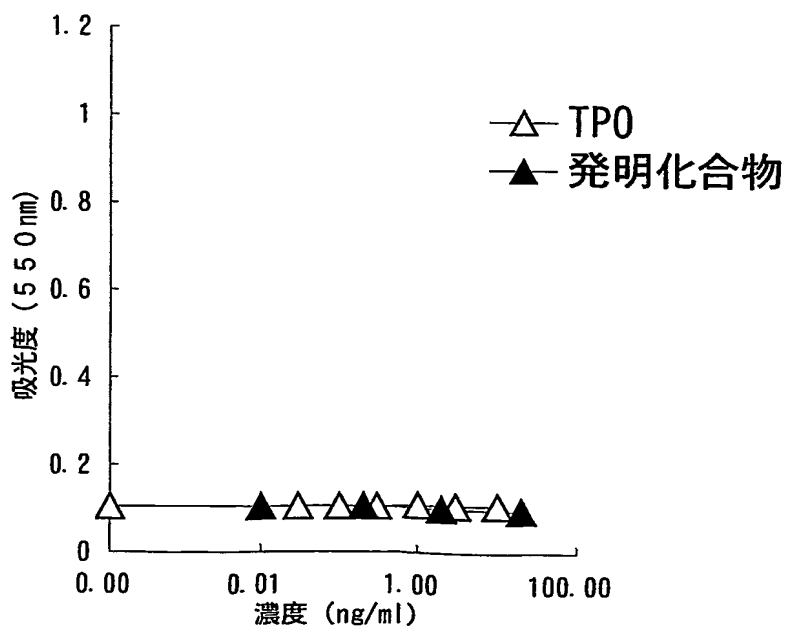




図 3

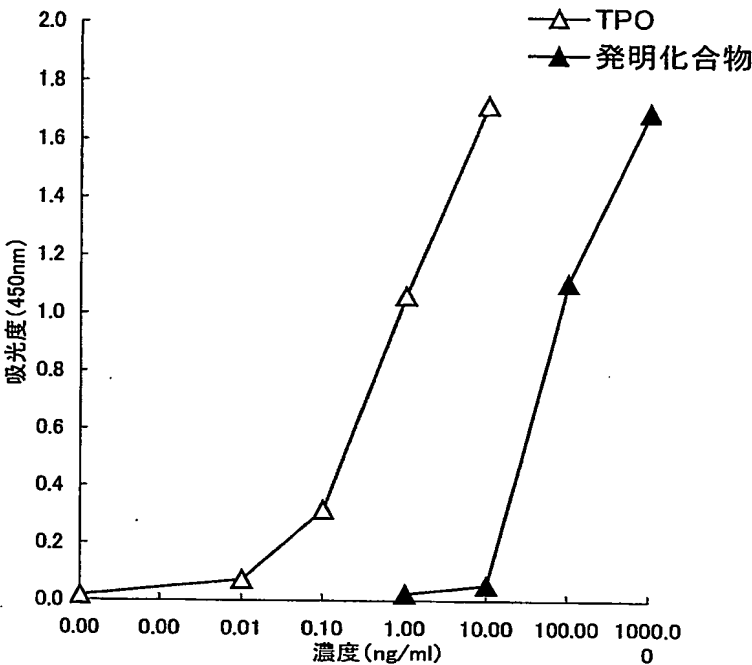
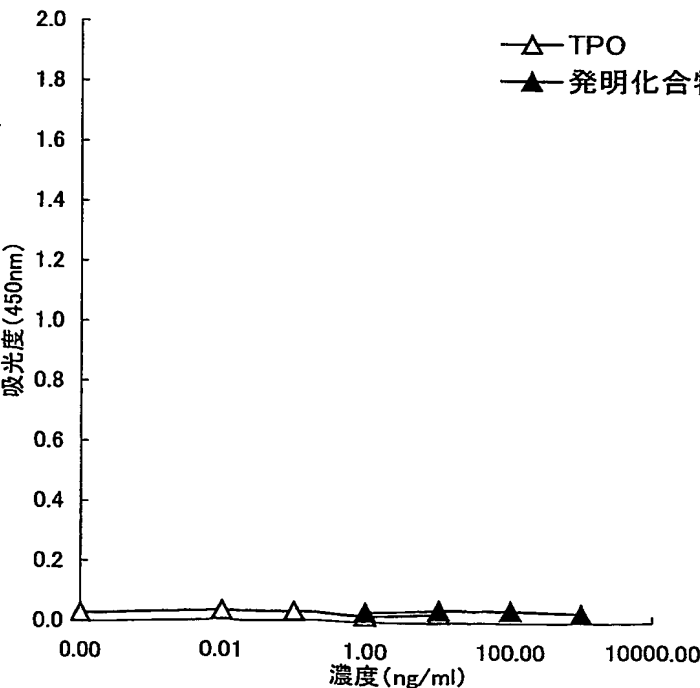


図 4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/10353

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/277, 31/4402, 31/4409, 31/4453, A61P7/00, 7/04, 7/06,  
9/08, 9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/277, 31/4402, 31/4409, 31/4453, A61P7/00, 7/04, 7/06,  
9/08, 9/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN), MEDLINE (STN),  
BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	MORINO, T., "NK372135s, novel antifungal agents produced by Neosartoria fischeri.", J.Antibiot., (1994), Vol.47, No.12, pages 1546 to 1548	19 1-17
A	WO 97/14704 A1 (SUNTORY LTD.), 24 April, 1997 (24.04.97), & CA 2207656 A & AU 9673329 A1 & EP 798304 A1 & US 6040335 A	1-17
A	EP 339671 A2 (SUNTORY LTD.), 02 November, 1989 (02.11.89), & JP 01-275552 A & JP 02-235852 A & AU 8933813 A1 & US 5063243 A	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 September, 2003 (30.09.03)

Date of mailing of the international search report  
14 October, 2003 (14.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/10353

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/20456 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.), 15 September, 1994 (15.09.94), & JP 06-316543 A & JP 07-048336 A & JP 07-053496 A & CA 2135488 A & AU 9462198 A1 & EP 640586 A1 & US 5589506 A	1-15
A	JP 07-107989 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 25 April, 1995 (25.04.95), (Family: none)	16-18
A	ANDREWS, S., " FURTHER STUDIES ON THE WATER RELATIONS OF XEROPHILIC FUNGI INCLUDING SOME HALOPHILES.", J.GEN.MICROBIOL., (1987), Vol.133, No.2, pages 233 to 238	18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/10353

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Box II: Observations where unity of invention is lacking>

Claims 1-15 relate to a medicine containing a compound as an active ingredient; claims 16 and 17 relate to a process for producing a compound from a culture of a microorganism; claim 18 relates to a microorganism; and claim 19 relates to a compound.

A compound having a xanthocillin X skeleton, which is a matter common to claims 1-17 and claim 19, is known as described in, e.g., a document (*J. Antibiot.*, 1994, Vol.47, No.12, pp.1546-1548).

The microorganism belonging to the genus *Basipetospora*, which is a matter common to claims 16 and 17 and claim 18, is known as described in, e.g., a document (*J. GEN. MICROBIOL.*, 1987, Vol.133, No.2, pp.233-238).

Since these common matters are hence within the scope of the prior art, they are not regarded as a special technical feature. There is no common matter which is a matter common to all the claims and is regarded as a special technical feature. Consequently, the number of inventions included in the application is 3.

(With Respect to Scope for Search)

The term "prodrug" used in claims 8-15 is not obvious to persons skilled in the art as to what substance is implied thereby, and it is not considered that this term is clearly defined in the description. This term hence makes the scope of the claims unclear.

Therefore, a search was made mainly for the part which is supported by and disclosed in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/277, 31/4402, 31/4409, 31/4453,  
A61P7/00, 7/04, 7/06, 9/08, 9/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/277, 31/4402, 31/4409, 31/4453,  
A61P7/00, 7/04, 7/06, 9/08, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	MORINO, T., "NK372135s, novel antifungal agents produced by Neosartoria fischeri." J. Antibiot., (1994) VOL.47, NO.12, pp.1546-1548	19 1-17
A	WO 97/14704 A1 (SUNTORY LIMITED) 1997.04.24 & CA 2207656 A & AU 96 73329 A1 & EP 798304 A1 & US 6040335 A	1-17
A	EP 339671 A2 (SUNTORY LIMITED) 1989.11.02 & JP 01-275552 A & JP 02 -235852 A & AU 8933813 A1 & US 5063243 A	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.09.03

国際調査報告の発送日

14.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/20456 A1 (MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.) 1994.09.15 & JP 06-316543 A & JP 07-048336 A & JP 07-053496 A & CA 2135488 A & AU 9462198 A1 & EP 640586 A1 & US 5589506 A	1-15
A	JP 07-107989 A (明治製菓株式会社) 1995.04.25 (ファミリーなし)	16-18
A	ANDREWS, S., "FURTHER STUDIES ON THE WATER RELATIONS OF XEROPHILIC FUNGI INCLUDING SOME HALOPHILES." J. GEN. MICROBIOL, (1987) Vol.1.1 33, No.2, pp.233-238	18

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## 〈第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見〉

請求の範囲1-15は、化合物を有効成分とする医薬に関するものであり、請求の範囲16及び17は、微生物の培養液から化合物を製造する方法に関するものであり、請求の範囲18は、微生物に関するものであり、請求の範囲19は、化合物に関するものである。

請求の範囲1-17と、請求の範囲19に共通の事項であるキサントシリンX骨格を有する化合物は、例えば文献 (J. Antibiot., 1994, VOL. 47, NO. 12, pp. 1546-1548) に記載されるように、公知である。

請求の範囲16及び17と、請求の範囲18に共通の事項であるバシペトスポラ属に属する微生物は、例えば文献 (J. GEN. MICROBIOL, 1987, Vol. 133, No. 2, pp. 233-238) に記載されるように、公知である。

したがって、これらの共通の事項は先行技術の域を出ないから、これを特別な技術的特徴であるとは認められず、また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項も存在しないから、本出願に含まれる発明の数は3である。

## 〈調査の範囲について〉

請求の範囲8-15に記載された「プロドラッグ」について、かかる記載によっては如何なる物質が含まれるものであるのかが当業者にとって自明なものではなく、かつ、明細書中に明確に定義されているものとも認められないから、かかる記載は請求の範囲を不明確にする記載である。

したがって、調査は明細書に裏付けられ、開示されている部分を中心にして行った。